

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d

A 61 k

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

12 p - 9

30 h - 2/36

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 1 445 186

Aktenzeichen: P 14 45 186.6 (W 30 811)

Anmeldetag: 2. Oktober 1961

Offenlegungstag: 24. Oktober 1968

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum:

14. 10. 60 3. 3. 61 14. 3. 61 20. 6. 61 4. 4. 61 28. 4. 61

33

Land:

Schweiz Schweiz Schweiz Schweiz Schweiz Schweiz

31

Aktenzeichen:

11547-60 2617-61 3059-61 7201-61 3919-61 4966-61

54

Bezeichnung:

Mehrbasische Verbindungen

61

Zusatz zu:

—

62

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

Dr. A. Wander AG, Bern

Vertreter:

Köhler, Dr. phil. Dr. rer. pol. Kurt, Patentanwalt, 8000 München

72

Als Erfinder benannt:

Hirt, Dr. Rudolf, Muri bei Bern; Fischer, Dr. Rudolf, Kehrsatz/BE (Schweiz)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 24. 1. 1968

16.7.1968

Patentanmeldung F 14 45 186.6

1445186

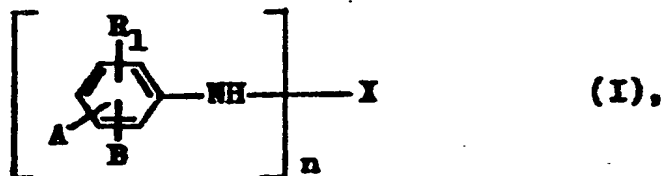
Dr. A. Wander AG

Bern (Schweiz)

Mehrbasische Verbindungen

Gegenstand der Erfindung sind mehrbasische Verbindungen gemäss

Formel I:



Salze davon sowie Verfahren zu ihrer Herstellung. In Formel I bedeutet R_1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Nitro-, Amino oder Acetaminogruppe oder eine 1 bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercapto-Gruppe. A ist eine direkt oder über ein Zwischenglied ---NH--- , $\text{---OH}_2\text{---}$ oder ---NH---CO---

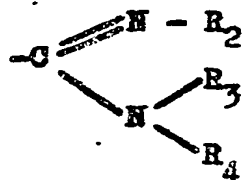
Fall 170

809805/1087

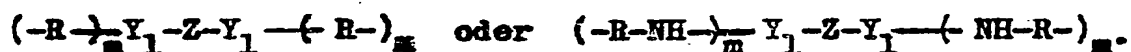
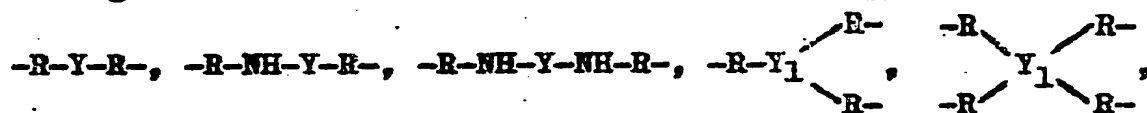
Neue Unterlagen (Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 Satz 3 des Änderungsges. v. 4. 9. 196)

1445186

(wobei A am Stickstoff li gt) mit dem Kern verknüpft Gruppe



in welcher R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Pyridyl- oder Pyrimidylgruppen, gerade oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder Hydroxyalkylgruppen mit höchstens 7 C-Atomen oder gerade oder verzweigte Phenylalkylgruppen mit höchstens 10 C-Atomen bedeuten, wobei in den Alkyl-, Alkenyl- oder Phenylalkylgruppen eine Methylengruppe ausser derjenigen in α -Stellung zum Stickstoff ersetzt sein kann durch -O-, -S-, -NH- oder -N(niedriges Alkyl)-; oder in welcher R_2 und R_3 gemeinsam eine Aethylen- oder Propylengruppe darstellen, worin einzelne Wasserstoffatome durch Alkylgruppen mit zusammen höchstens 6 C-Atomen ersetzt sein können, welche auch gemeinsam einen Ring bilden können; und in welcher R_4 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit höchstens 6 C-Atomen bedeutet. B hat eine der Bedeutungen von A oder von R_1 ; n ist in ganze Zahl von 2 bis 4. X ist eine Gruppe -R-, -R-R-,



Hierbei bedeutet R eine Gruppe -CO- oder -CS-. Y hat eine der Bedeutungen von Y_1 , Y_2 , Y_3 sowie der Kombinationen $-\text{Y}_1-\text{Y}_3-$, $-\text{Y}_1-\text{Y}_3-\text{Y}_1-$ und $-\text{Y}_3-\text{Y}_1-\text{Y}_3-$, wobei Y_1 eine ein- oder zweikernige aromatische Gruppe, die gegebenenfalls durch R_5 und R_6 substituiert ist; Y_2 einen 5-gliedrigen heterocyclischen Ring mit einem O-, S- oder N-Atom als Heteroatom oder einen 6-gliedrigen, gegebenenfalls mit Benzol kondensierten heterocyclischen Ring mit 1 oder 2 N-Atomen als Heteroatomen, zum Beispiel Furan,

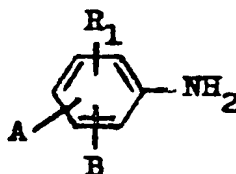
809805/1087

1445186

Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Diazine, Chinolin- Chin alin, Pthalasin und d rgleichen; und Y_3 ine Gruppe $-CH_2C-$ oder $-NH-CH-$ bedeuten. Z ist eine Gruppe $-N=N-$, $-NH-R-NH-$, $-NH-R-Y-R-NH-$, $-NH-R-NH-Y-NH-R-NH-$, $-NH-R-(CH_2)_p-R-NH-$ oder $-NH-R-NH-(CH_2)_p-NH-R-NH-$, wobei p eine ganze Zahl von 1 bis 8 bedeutet, und m ist 1 oder 2. R_5 und R_6 sind gleich oder verschieden und bedeuten Wasserstoff- oder Halogenatome, Tri-fluormethyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Nitro-, Carboxyl-, Acetyl- oder Carbonsäureamidgruppen, oder schliesslich Alkyl-, Alkoxy-, Acyloxy-, Alkylmercapto-, Alkylamino-, Acylamino- oder Carbonsäureestergruppen mit höchstens 3 untereinander direkt verknüpften C-Atomen. Verbindungen, in welchen X $-CO-$ bedeutet und gleichzeitig alle drei Reste R_2 , R_3 und R_4 Wasserstoffatome sind, sollen ausgeschlossen sein.

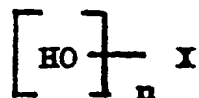
Alle genannten Verbindungen enthalten mindestens eine Amid- oder Thioamidgruppe ($-NH-CO-$, $-NH-CS-$) und/oder mindestens eine Harnstoff- oder Thioharnstoffgruppe ($-NH-CO-NH-$, $-NH-CS-NH-$) und lassen sich dementsprechend nach aus der Peptidchemie beziehungsweise für die Herstellung von Harnstoffen und Thioharnstoffen an sich bekannten Verfahren aus entsprechenden Ausgangsstoffen herstellen.

So erhält man Verbindungen mit mindestens zwei symmetrisch angeordneten Amid- beziehungsweise Thioamidgruppen, indem man ein Amin der Formel II:



(II)

mit einer mehrbasischen Säure der Formel III:



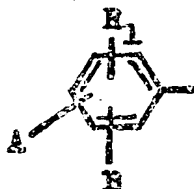
(III)

beziehungsweise mit einem reaktionsfähigen Derivat einer solchen, zum Beispiel mit einem Säurehalogenid, einem gemischt n

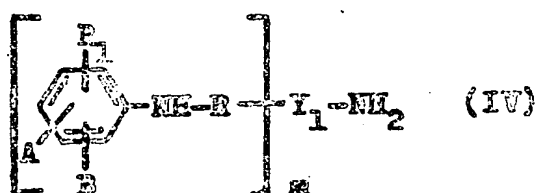
BAD ORIGINAL

1445186

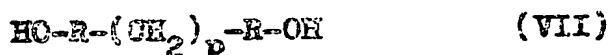
Säureanhydrid, wie dem Anhydrid der Ameisensäure, oder mit einem Ester der Säure, insbesondere einem aktivierten Ester, wie Glynnethylester, umgesetzt. Verwendet man dabei an Stelle eines einheitlichen Amins (II) ein Gemisch aus verschiedenartigen Aminen, so erhält man unsymmetrische Verbindungen mit verschiedenartigen Gruppen



In analoger Weise lassen sich diejenigen Produkte, in welchen eine Gruppe Z in der Bedeutung von -NH-R-Y-R-NH- oder -NH-R-(CH₂)_p-R-NH- auftritt, auch durch Umsetzen von ein oder zwei Aminen der Formeln IV oder V:



mit einer Dicarbonsäure oder Thiodicarbonsäure der Formel VI oder VII:



beziehungsweise mit einem reaktionsfähigen Derivat einer solchen Säure, zum Beispiel einem Säurehalogenid, einem gemischten Säureanhydrid oder einem vorzugsweise aktivierten Ester, herstellen.

Die Umsetzung des Amins mit der Säure beziehungsweise dem reaktionsfähigen Säurederivat erfolgt zweckmässig in der Weise, dass man das Amin oder ein Salz desselben in einem nichtwässrigen Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylformamid, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Pyridin, bei Zimmertemperatur mit dem Säurehalogenid versetzt. Eine andere

BAD ORIGINAL

889305-1087

1445186

geeignet Ausführungsweise besteht darin, dass man eine wässrige Lösung des Amins, beziehungsweise eines Salzes davon, in Gegenwart eines Säurebindenden Mittels, zum Beispiel Natriumacetat, Soda, Natriumhydroxyd, Pyridin oder dergleichen, mit einer Lösung des Säurehalogenids in einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, wie Benzol, kräftig rührt. Zur Reinigung ist es zweckmässig, beispielsweise das erhaltene Hydrochlorid in die Base zu verwandeln, aus dieser das wasserlösliche Formiat oder Acetat zu bilden und aus der wässrigen Lösung gegebenenfalls durch Zusatz von Chlorionen wieder das Hydrochlorid auszufällen.

Verbindungen gemäss Formel I mit Thioamidgruppen können ferner aus den entsprechenden Amidverbindungen gewonnen werden, zum Beispiel durch Kochen der letzteren mit Phosphorpentasulfid in Pyridin oder Xylol.

Die Verbindungen gemäss Formel I mit einer oder mehreren Harnstoff- oder Thioharnstoffgruppen erhält man, indem man entweder zwei passende Amine, von denen jedes einen der beiden über die Harnstoff- oder Thioharnstoffgruppe zu verknüpfenden Reste trägt, mit Kohlensäure beziehungsweise einem reaktionsfähigen Kohlensäurederivat, wie Phosgen, oder mit einer entsprechenden Thioverbindung, insbesondere Thiophosgen, oder auch mit Schwefelkohlenstoff umsetzt, oder indem man ein Amin, welches den einen der über die Harnstoff- beziehungsweise Thioharnstoffgruppe zu verknüpfenden Reste trägt, mit einem Isocyanat beziehungsweise Isothiocyanat, das den andern Rest trägt, umsetzt.

Praktisch wird man die Methode mit Phosgen, Thiophosgen oder andern reaktionsfähigen Kohlensäurederivaten hauptsächlich zur Verknüpfung gleichartiger Amine anwenden, d.h. dann, wenn sich die entstehende Harnstoff- beziehungsweise Thioharnstoffgruppe im Zentrum eines symmetrischen Moleküls befindet.

809805/1087

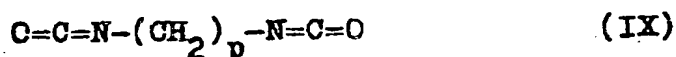
1445186

soll (insb. besondere Produkt mit $X = R$ oder $Z = -NH-R-NH-$). Bei Verwendung ungleichartiger Aminen erhält man nach diesem Verfahren Substanzgemische, aus welchen gegebenenfalls das gewünschte Produkt isoliert werden muss. Die Durchführung dieses Verfahrens erfolgt in analoger Weise wie bei der Umsetzung von Aminen mit Dicarbonsäurederivaten.

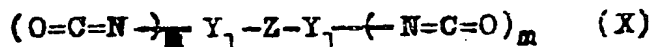
Die Isocyanat- beziehungsweise Isothiocyanatmethode kommt vor allem zur Verknüpfung ungleichartiger Reste über Harnstoff- beziehungsweise Thioharnstoffgruppen in Frage und wird, soweit im Molekül mehrere solche Gruppen in spiegel-symmetrischer Anordnung auftreten, vorzugsweise unter Verwendung von Di- oder Tetraisocyanaten beziehungsweise -isothiocyanaten oder von Di- oder Tetraaminen durchgeführt. So erhält man Verbindungen gemäss Formel I, indem man ein Diisocyanat der Formel VIII:



mit einem oder zwei Aminen der Formeln II, IV oder V, ein Diisocyanat der Formel IX:



mit einem oder zwei Aminen der Formeln IV oder V, oder ein Di- oder Tetraisocyanat der Formel X:

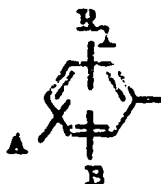


mit einem oder mehreren Aminen der Formel II umgesetzt. Zum gleichen Ergebnis kommt man, wenn man in den obigen Formeln VIII, IX und X die Isocyanatgruppen ($-N=C=O$) durch Aminogruppen ($-NH_2$), und gleichzeitig in den Formeln II, IV und V die Aminogruppe durch die Isocyanatgruppe ersetzt. Das für die Isocyanate G sagte gilt in analoger Weise für die ent-

809805/1087

1445186

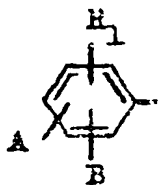
sprechenden Thioverbindungen. Dabei erhält man bei Verwendung einheitlicher Monoamine, Monoisocyanate und Monoisothiocyanate ein einheitliches, symmetrisches Produkt, während nicht einheitliche Monoamine, Monoisocyanate oder Monoisothiocyanate Substanzgemische liefern, die Verbindungen gemäss Formel I mit ungleichartigen Gruppen



enthalten.

Die an sich bekannte Umsetzung von Aminen mit Isocyanaten oder Isothiocyanaten, bei welcher anstatt von den freien Aminen auch von deren Salzen oder reaktionsfähigen Derivaten ausgegangen werden kann, wird zweckmässig in einem Lösungsmittel, zum Beispiel Dimethylformamid oder Pyridin, unter Erwärmen durchgeführt.

Verbindungen gemäss Formel I können auch in der Weise erhalten werden, dass man in den oben beschriebenen Reaktionen solche Ausgangsstoffe verwendet, welche an Stelle der basischen Reste



Reste

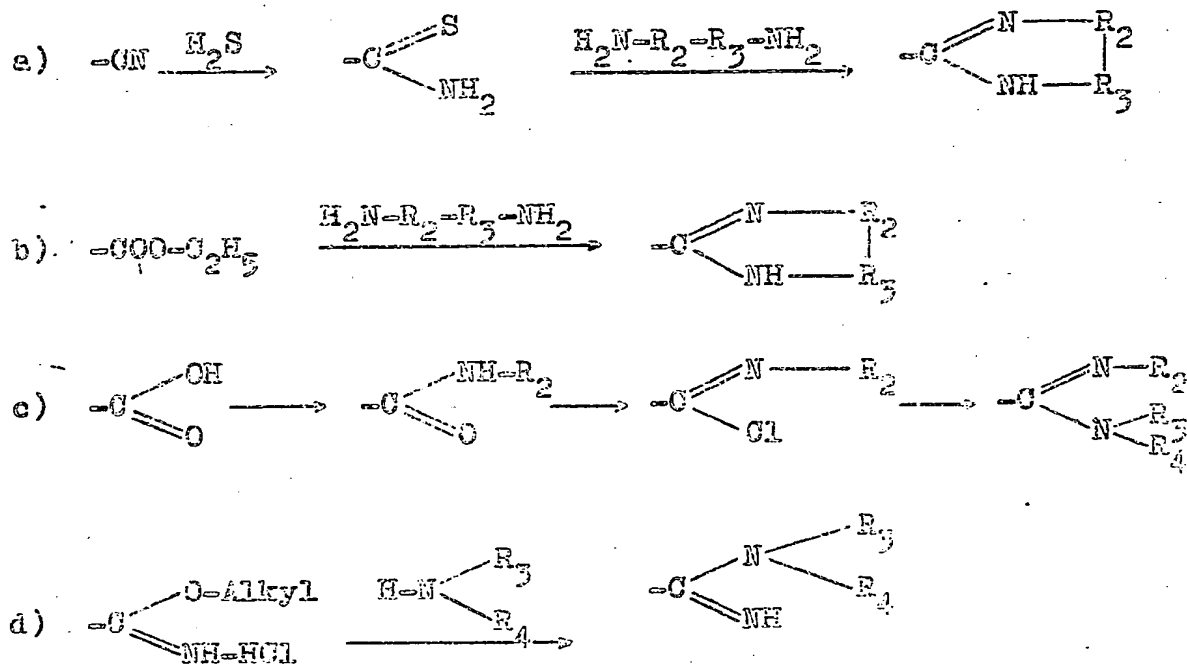


aufweisen, worin A_1 und A_2 Gruppen bedeuten, welche in die Gruppen A beziehungsweise B übergeführt werden können, und

BAD ORIGINAL

809805 1037

dass man diese Gruppen A_1 und B_1 nachträglich in A beziehungsweise B überführt. Die Gruppen A_1 und B_1 können beispielsweise Nitril-, Carboxyl-, Carbonsäureester- oder Iminoethergruppen sein, welche sich in an sich bekannter Weise in die Gruppen A und B überführen lassen, zum Beispiel auf folgenden Wegen:



Die Verbindungen entsprechend Formel I können als freie Basen oder in Form ihrer Salze mit anorganischen oder organischen Säuren gewonnen werden. Als Salze der Basen gemäss Formel I seien diejenigen der Schwefelsäure, Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Weinsäure, Maleinsäure, Oxalsäure, Citronensäure, Salicylsäure und dergleichen erwähnt. Durch besonders gute Löslichkeit zeichnen sich die Salze von Hydroxycarbonsäuren, Ketocarbonsäuren und Aminocarbonsäuren aus, insbesondere die Salze der Glykolsäure, Milchsäure, Zuckersäure, Schleimsäure, Ascorbinsäure, Heptagluconsäure, Galactosidogluconsäure, Galactosido-heptagluconsäure, Lävulinsäure und der Glutaminsäure.

BAD ORIGINAL

809805/1087

Die Herstellung löslicher Salze erfolgt zweckmässig, indem man die mehrbasische Verbindung in Wasser aufschlämmt und die zur Neutralisation erforderliche Menge der gewünschten Säure zusetzt, wobei die Base in Lösung geht. Gewünschtenfalls kann man das Salz durch Eindampfen oder Acetonzusatz in fester Form gewinnen. Die erhaltenen löslichen Salze ergeben haltbare, sterilisierbare Lösungen, die sich für Injektionszwecke eignen. Die Lösungen können auch weitere Substanzen enthalten, doch ist zu beachten, dass diese keine Fällungsmittel sein dürfen. So ist zur Herstellung isotonischer Lösungen Kochsalz nicht verwendbar, wenn das Chlorion die mehrbasische Verbindung ausfällen würde; in solchen Fällen eignet sich für diesen Zweck z.B. Glucose.

Die in der beschriebenen Weise erhaltenen mehrbasischen Verbindungen und ihre Salze sind neue Verbindungen. Sie besitzen pharmakologische Wirkung und eignen sich vor allem als Chemotherapeutika und zur Krebsbekämpfung, insbesondere zur Bekämpfung der Leukämie. Chemotherapeutisch kommen die erfindungsgemässen Produkte insbesondere als Tuberkulostatika sowie zur Bekämpfung von Trypanosomen und Babesienerkrankung in Betracht. Ausserdem können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer, insbesondere pharmakologisch wirksamer Verbindungen benutzt werden.

Die antileukämische Wirkung wird bei der durch Uebertragung von Krebszellen künstlich leukämisch gemachten Maus mit Wirkstoffmengen von etwa 1 bis 500 mg/kg/Tag erzielt und äussert sich in einer Verlängerung der Ueberlebenszeit gegenüber unbehandelten Kontrolltieren. Die Ueberlebenszeit der Kontrolltiere zu 100% gesetzt, beträgt die Ueberlebenszeit zum Beispiel bei täglicher Verabreichung von 25 mg/kg des Produktes gemäss dem nachfolgenden Beispiel 1 (Hydrochlorid) 330%, von 5,5 mg/kg des Produktes gemäss Beispiel 20 250%, oder von 20 mg/kg des Produktes gemäss Beispiel 22 400%. Der Wirkstoff

1445186

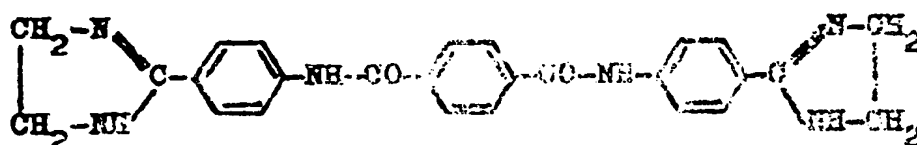
wird in gegebenenfalls isotonisch gemachter wässriger Lösung beziehungsweise Suspension i.v. oder i.p. gespritzt. Zur Bekämpfung anderer Krebsarten sowie für allgemein chemotherapeutische Zwecke, insbesondere zur Tuberkulosebekämpfung, eignen sich auch andere Arzneiformen und Applikationsweisen. Zum Beispiel können Carcinome, Sarcome oder Tuberkuloseherde lokal behandelt werden, wobei eine Depotwirkung auftreten kann. Neben Lösungen beziehungsweise Suspensionen kommen für solche Zwecke auch pulver- oder salbenförmige Präparate in Frage, die ausser dem Wirkstoff die üblichen Hilfsstoffe enthalten.

Die Verbindungen der Beispiele 1, 5, 21, 22, 58, 78, 139, 171, 178 und 271 sind äusserst stark trypanocid wirksam. Die Verbindung gemäss Beispiel 14 ist ausserordentlich wirksam gegen Babesien.

809805/1087

Beispiel 1

6,0 g p-Imidazolino-anilin-Dihydrochlorid in einem Gemisch aus 80 ml Dimethylformamid und 10 ml absolutem Pyridin werden mit 2,3 g Terephthalsäurechlorid vermisch. Aus der homogenen Lösung beginnt sich das Kondensationsprodukt sofort abzuscheiden. Nach vierstündigem Stehenlassen verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Wasser und setzt konzentrierte Natronlauge zu, um bei der Reaktion freigewordene Salzsäure zu binden. Die erhaltene organische Base mit der Formel



wird abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Sie fällt in einer Menge von 2,6 g mit einem Schmelzpunkt $>350^{\circ}\text{C}$ an.

Durch Lösen der Base in heissem, verdünnter Essigsäure, Erhitzen mit Kohle und Zugabe von verdünnter Salzsäure erhält man das Hydrochlorid, welches abgenutscht wird und nach dem Waschen mit Wasser und Aceton und Trocknen am Vakuum in einer Menge von 2,7 g mit einem Schmelzpunkt $>400^{\circ}\text{C}$ vorliegt.

Beispiel 2

Man löst 16,0 g p-Imidazolino-anilin in verdünnter Essigsäure, versetzt mit 40 ml 50%iger Natriumacetatlösung und lässt unter kräftigem Rühren bei Zimmertemperatur eine benzolische Lösung von 10,1 g Terephthalsäurechlorid Zutropfen. Nach Entfernen des Benzols am Vakuum setzt man die Base in der Hitze durch Zusatz von Natronlauge frei. Die erhaltene Base wird abgenutscht und mit Wasser gewaschen. Sie ist identisch mit der gemäß Beispiel 1 hergestellten Base. Bei

1445186

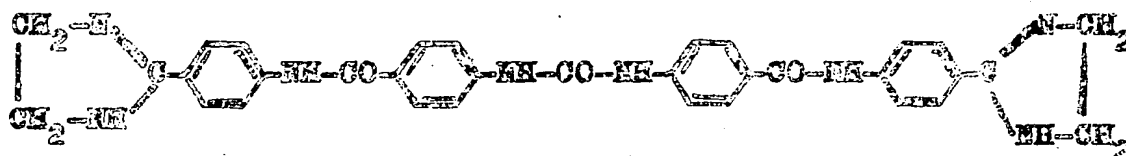
gleicher Weisebehandlung wie in Beispiel 1 liefert als 10,2 g Dihydrochlorid.

Beispiel 3

12 g des Kondensationsproduktes aus p-Isidazolinanilin und p-Amino-benzoesäure der Formel



in Form des Acetates werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 50 g Natriumacetat leitet man unter Rühren Phosgen ein, bis die Dinaz-Reaktion negativ wird. Die gebildete basische Verbindung der Formel



wird durch Zusatz von Natronlauge freigelegt, abgenutscht und mit Wasser gewaschen.

Die Base wird in 50%igen Aethanol unter Zusatz der erforderlichen Menge Eisessig leicht gelöst. Nach Klären der Lösung mit Kohle versetzt man mit äthanolischer Salzsäure, wobei sich das Dihydrochlorid der Base abscheidet, welches abgenutscht, mit Aethanol gewaschen und am Vakuum getrocknet wird. Es fällt in einer Menge von 7,0 g mit einem Schmelzpunkt von 360°C (Zersetzung) an.

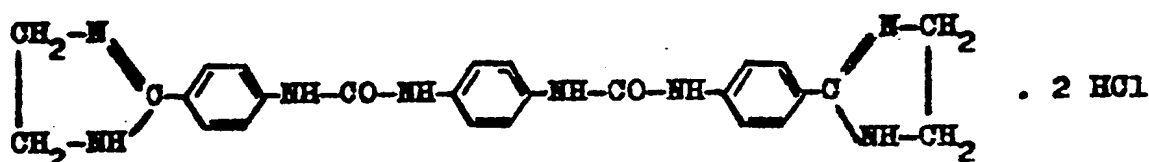
Beispiel 4

4,36 g p-Phenylen-diisocyanat (0,05 Mol) und 14,04 g p-Isidazolinanilin-Dihydrochlorid (0,06 Mol) werden in einem Gemisch aus 70 ml Dimethylformamid und 20 ml absoluten Pyridin

809805 1037

1445186

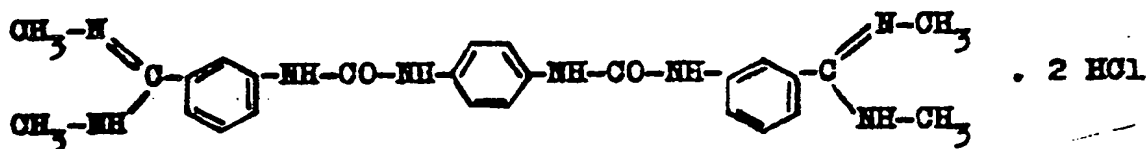
rhitzt. Während kurzer Zeit tritt völlige Auflösung ein, dann erscheint ein kristalliner Niederschlag. Dieser wird abgenutscht, mit Dimethylformamid und Alkohol gewaschen, in konzentrierter Ammoniaklösung suspendiert und während 4 Stunden stehen gelassen. Die freie Base wird abgenutscht und in heisser verdünnter Essigsäure gelöst. Auf Zusatz von Kochsalzlösung scheidet sich sofort das Dihydrochlorid der Formel



ab, welches abfiltriert, fünfmal mit Wasser gewaschen und am Vakuum getrocknet wird. Die Ausbeute beträgt 12,0 g, entsprechend 75% der Theorie. Das Produkt schmilzt bei 325°C unter Zersetzung.

Beispiel 5

2,0 g p-Phenylen-diisocyanat und 8,0 g m-(N,N'-Dimethylamidino)-anilin-Dihydrochlorid werden in einem Gemisch aus 40 ml Dimethylformamid und 10 ml absolutem Pyridin unter Schütteln gelöst, dann während einer Stunde auf dem Dampfbad erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Hierauf filtriert man und versetzt das Filtrat mit 15%iger Salzsäure. Es bildet sich ein Niederschlag, welcher abgenutscht, dreimal mit verdünnter Salzsäure und zweimal mit Aether gewaschen und am Vakuum getrocknet wird. Man erhält 6,8 g des Dihydrochlorides der Formel



von Schmelzpunkt 265°C (Zersetzung).

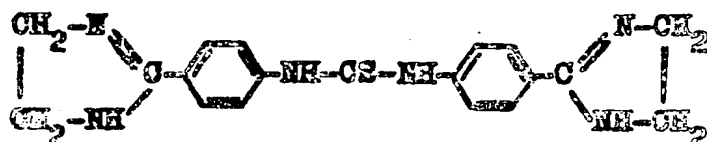
BAD ORIGINAL

809805/1087

1445186

Beispiel 1 6

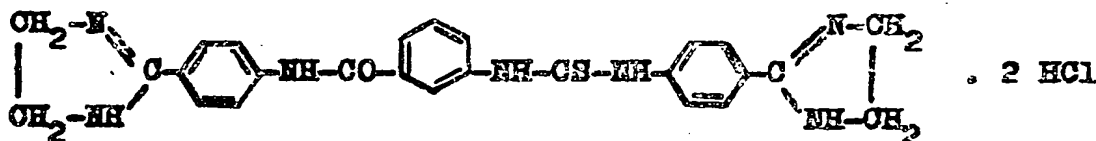
32 g p-Aminophenylimidazolin werden in 500 ml Aceton-Wasser (1:1) gelöst und bei Zimmertemperatur unter Rühren tropfenweise mit 7,5 ml Thiophosgen versetzt. Nach weiterem Rühren während 1,5 Stunden nutsche man den erhaltenen gelben Niederschlag ab. Das noch feuchte Produkt wird in 200 ml heissem Wasser gelöst, klar filtriert und in der Wärme mit 2-n Salzsäure im Ueberschuss versetzt. Man lässt abkühlen, nutsche das Produkt ab und wäscht mit Wasser. Man erhält so 15 g eines gelben Produktes der Formel



mit dem Schmelzpunkt 173-175°C.

Beispiel 7

20 g p-Aminophenylimidazolin-Dihydrochlorid, suspendiert in einer Mischung aus 100 ml absolutem Pyridin und 100 ml Dimethylformamid, werden mit 10 g Phenylisothiocyanat-3-carbonat-Chlorid versetzt und nach Abklingen der Reaktion 2 Stunden lang auf dem Dampfbad erwärmt. Nach dem Abkühlen nutsche man ab, löst das noch feuchte Produkt in 300 ml heissem Wasser, filtriert klar, versetzt mit etwas 2-n Salzsäure, lässt erkalten und filtriert. Nach dem Trocknen erhält man 13,5 g schwach gelbes Produkt der Formel



mit dem Schmelzpunkt 275-280 C.

BAD ORIGINAL

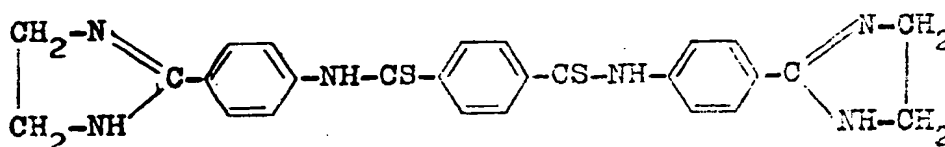
809805/1087

- 15 -

1445186

Beispiel 1 8

10 g 4',4"-Bis-(imidazoliny1-2)-terephthalanilid-Dihydrochlorid, suspendiert in 130 ml absolutem Pyridin, werden mit 9 g Phosphorpentasulfid 4 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen wird auf Eiswasser gegossen und über Nacht stehen gelassen. Das pulverige, gelbe Produkt wird abgenutscht, mit heissem Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 8,5 g Monophosphat der Dithioverbindung der Formel

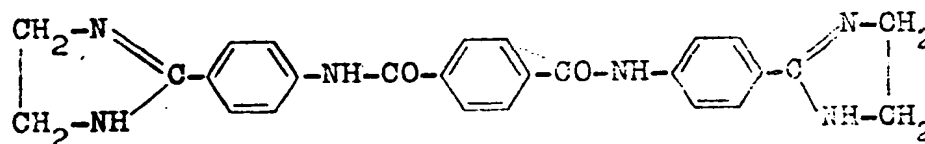


mit dem Schmelzpunkt 330°C (Zersetzung).

Durch Verreiben mit kalter, 2-n Natronlauge wird daraus die freie Base erhalten.

Beispiel 9

5 g einer Verbindung der Formel



werden in 100 ml Wasser aufgerührt. Dazu gibt man Lävulin-säure in 10%igem Ueberschuss. Unter Rühren und leichtem Erwärmen geht die Base vollständig in Lösung. Nach Stehenlassen während 8 Stunden wird die Lösung klar filtriert. Auf Zusatz von Aceton erhält man das feste Lävulinat, welches sich ohne bestimmten Schmelzpunkt bei 300°C zu zersetzen beginnt.

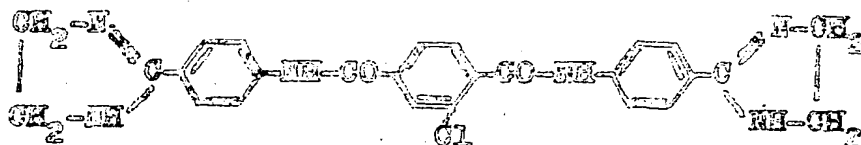
~~BAD ORIGINAL~~

809805/1087

1445186

Beispiel 10

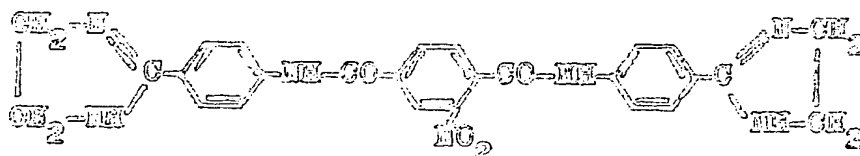
3 g einer Verbindung der Formel



werden in 60 ml Wasser aufgeführt. Durch Zusatz der doppelt äquivalenten Menge Milchsäure erhält man eine klare und haltbare Lösung des milchsäuren Salzes. Die Lösung wird mit Glucose isotonisch gemacht und eignet sich für Injektionszwecke.

Beispiel 11

3 g einer Verbindung der Formel

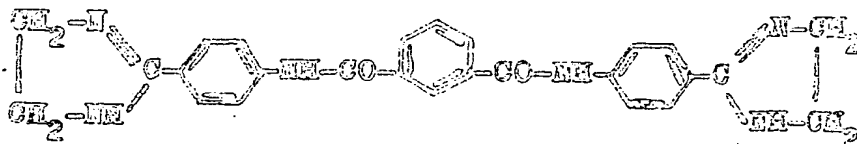


werden in 60 ml Wasser aufgeführt. Durch Zusatz von Glykolläure in 10%igen Überschuß erhält man eine klare und haltbare Lösung in der für Injektionszwecke geeigneten Konzentration. Auf Zusatz von Isopropylalkohol schiedet sich das feste Glykolat aus, welches sich ohne bestimmten Schmelzpunkt bei 300°C zu zersetzen beginnt.

Beispiel 12

4 g einer Verbindung der Formel

UAD ORIGINAL



809805 1087

1445186

werden in 80 ml Wasser aufgeführt. Durch Zusatz der doppelt Äquimolaren Menge Glutaminsäure erhält man eine klare und haltbare Lösung in der für Injektionszwecke geeigneten Konzentration.

Bei gleichem Vorgehen wie in den bisherigen Beispielen erhält man ferner die in der nachfolgenden Tabelle I angegebenen Produkte.

809805/1087

Bei- spiel	herge- stellt gemäss Beisp.	Produkt	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{N} = \text{C} - \\ \quad \quad \quad \\ \text{CH}_2 - \text{NH} \end{array}$	Smp. * unter Zersetzung
13	3			Dihydrochlorid 360° 0 *
14	3			Dihydrochlorid 370° 0 *
15	3			Dihydrochlorid 370° 0 *
16	3			Tetrahydrochlorid 320° 0 *
17	3			Tetrahydrochlorid 290° 0 *

809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

1445186

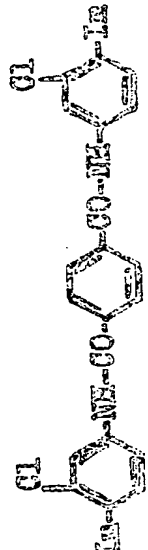
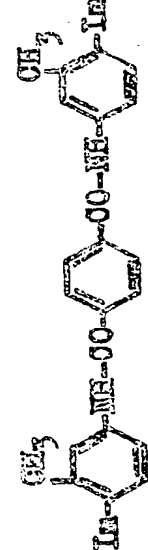
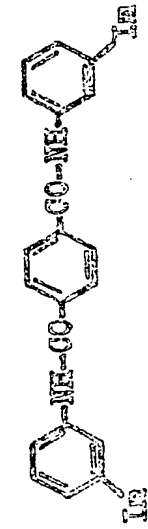
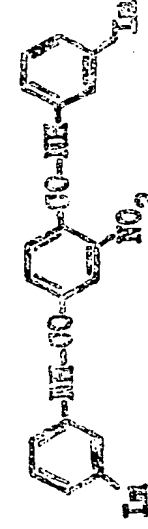
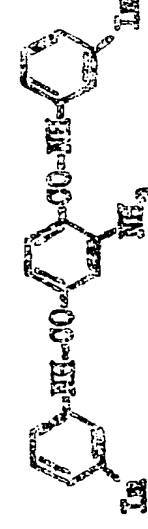
Tabelle I (Fortsetzung)

18	1		Diisocyanat >400°C
19	1		Diisocyanat >360°C
20	1 2		Dihydrochlorid 340°C *
21	1 2		Dihydrochlorid 350°C *
22	1 2		Dihydrochlorid 350°C *
23	1		Dihydrochlorid 350°C *

809805 1027

1445186

Table I (Continued)

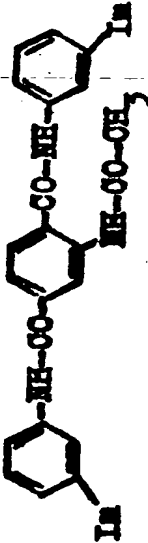
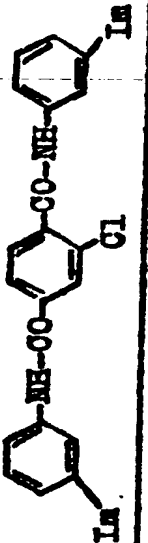
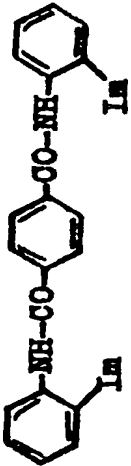
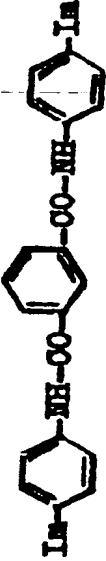
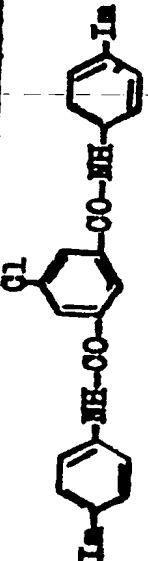

24	1		Dihydrochlorid 295°C *
25	1		Diformiat 380°C *
26	1 2		Dihydrochlorid 340°C
27	1		Dihydrochlorid 315°C *
28	1		Dihydrochlorid 350°C *

809805: 1087

ORIGINAL INSPECTED

Tabelle I (Fortsetzung)

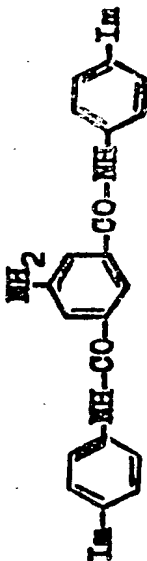
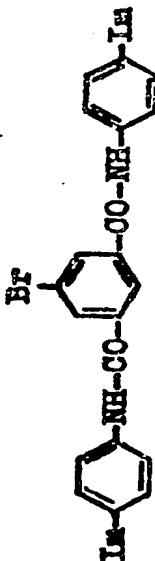
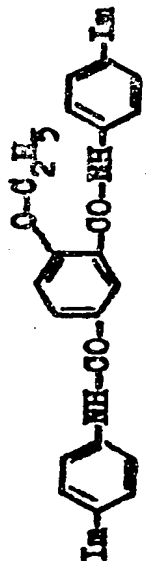
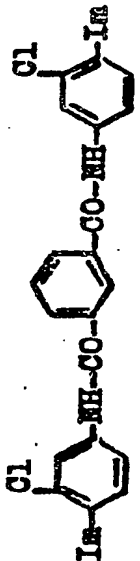
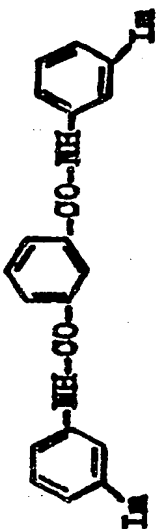
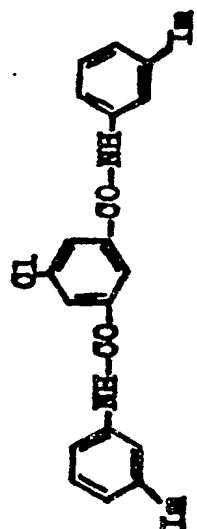
1445186

29	1		Dihydrochlorid 280°G *
30	1		Dihydrochlorid 360°G *
31	1		Dihydrochlorid 350°G *
32	1		Dihydrochlorid 400°G
33	1		Diformiat 360°G *
34	1		Dihydrochlorid 340°G
35	1		Dihydrochlorid 296°G *

809805/1087

Tabelle I (Fortsetzung)

1445186

36	1		Dihydrochlorid 300°C *
37	1		Diformiat 260°C
38	1		Dihydrochlorid 280°C *
39	1		Dihydrochlorid 255°C
40	1		Dihydrochlorid 310°C
41	1		Dihydrochlorid 260°C

809805/1087

ORIGINAL INSPECTION

1445186


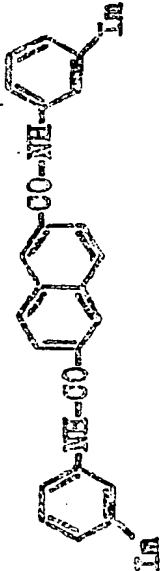

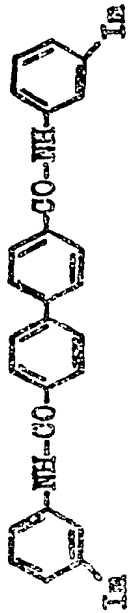



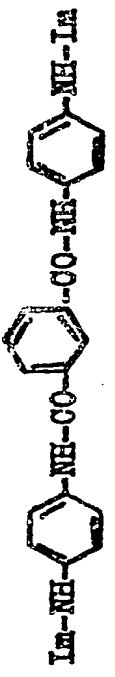
Tabelle I (Fortsetzung)

42	1		Dihydrochlorid 350°C *
43	1		Dihydrochlorid 345°C *
44	1		Dihydrochlorid 360°C *
45	1		Dihydrochlorid 340°C *
46	1		Dihydrochlorid 282°C
47	1		Dihydrochlorid 365°C *

809805, 1087

ORIGINAL REPORTED

Tabelle I (Fortsetzung)

48	1		Dihydrochlorid 360°C *
49	1		Dihydrochlorid 240°C
50	1		Dihydrochlorid 390°C *
51	1		Dihydrochlorid 350°C *
52	1		Dihydrochlorid 320°C *
53	1		Dihydrochlorid 210°C
54	1		Dihydrochlorid 320°C *
55	1		Dihydrochlorid 340°C *

ORIGINAL UNCLASSIFIED

809805 1087

Tabelle I (Fortsetzung)

1445186

56	1		Dihydrochlorid 240°C
57	1		Tetrahydrochlorid 250/285°C
58	2		Dihydrochlorid 365°C *
59	2		Dihydrochlorid 365°C *
60	2		Dihydrochlorid 380°C *
61	2		Dihydrochlorid 348°C *

809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

62	2		Dihydrochlorid 34500 *
63	2		Dihydrochlorid 34600
64	2		Dihydrochlorid 32500
65	2		Dihydrochlorid 34000 *

809806/1087

ORIGINAL INSPECTED

1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

66	1 2		Dihydrochlorid ab 340°C Braun- färbung
67	1 2		Dihydrochlorid 410°C *
68	2		Dihydrochlorid 360°C *
69	2		Dihydrochlorid 208-210°C
70	2		Dihydrochlorid ~ 300°C *
71	2		Dihydrochlorid >300°C

809805 1087

Tabelle I (Fortsetzung)

1445186

72	2		Base 270°C *
73	2		Dihydrochlorid 308-312°C
74	2		Dihydrochlorid 375°C *
75	2		Dihydrochlorid wird glasig bei 230°C; 260°C *
76	2		Dihydrochlorid 320°C

809805/1087

1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

77	2		Dihydrochlorid 400°C *
78	2		Dihydrochlorid 330°C *
79	2		Dihydrochlorid 355-362°C *
80	2		Dihydrochlorid 265°C (glasig)
81	2		Dihydrochlorid 310°C
82	2		Dihydrochlorid 242°C

809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

83	2		Dihydrochlorid 140° / 220° *
84	2		Dihydrochlorid 352° *
85	2		Dihydrochlorid 210° *
86	2		Base 260° *
87	1		Dihydrochlorid ~310° *
88	2		Dihydrochlorid ~315° *
89	4		Dihydrochlorid 362° *

Tabelle I (Fortsetzung)

90	4		Dihydrochlorid 290° *
91	5		Dihydrochlorid > 300°C *
92	5		Dihydrochlorid 295° *
93	5		Dihydrochlorid 245° *
94	5		Dihydrochlorid 365° *

1445186

809805/1087

Tabelle I (Fortsetzung)

1445186

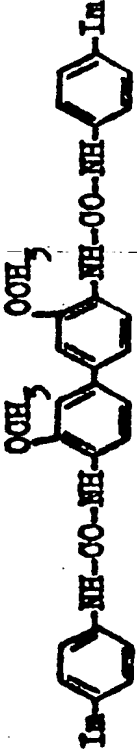
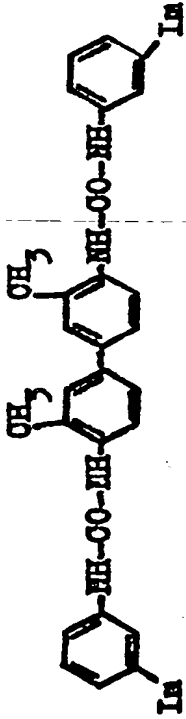
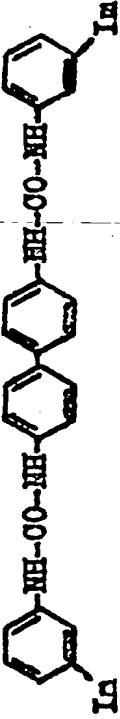
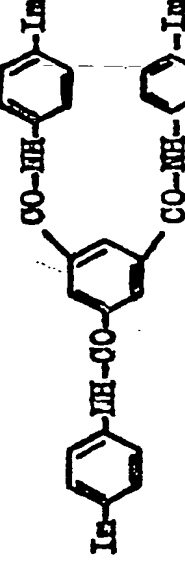
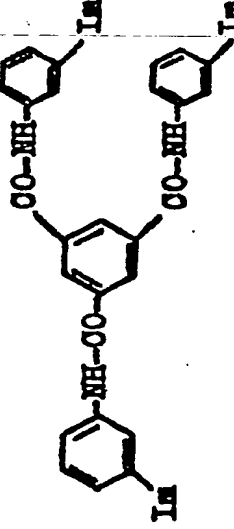

95	4		Dihydrochlorid 255°C *
96	4		Base 220°C *
97	4		Dihydrochlorid 285°C *
98	5		Dihydrochlorid 220°C *
99	4		Dihydrochlorid 275°C *
100	4		Tetrahydrochlorid 295°C *
101	4		Base 205°C

809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

102	4		Dihydrochlorid 302°C
103	4		Base 250°C *
104	4		Base 195°C *
105	1		Trihydrochlorid 300°C
106	1		Trihydrochlorid 285°C
107	1		Diformiat 400°C *

809805/1087

Tabelle I (Fortsetzung)

108	1		Diformiat 395°C *
109	2 3		Dihydrochlorid 300°C *
110	2 3		Dihydrochlorid 300°C *
111	2 3		Dihydrochlorid 280°C *
112	2 3		Tetrahydrochlorid 330°C *
113	2		Tetrahydrochlorid 360°C *

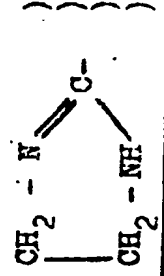
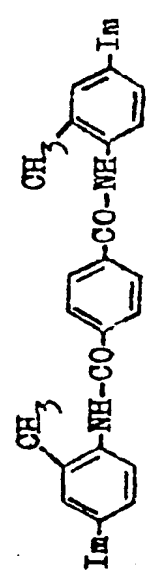
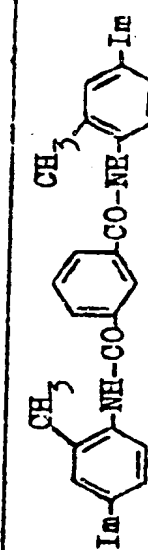
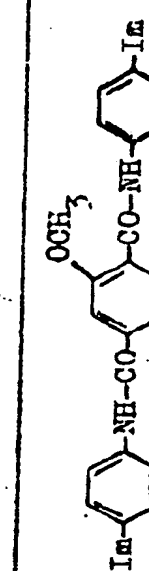
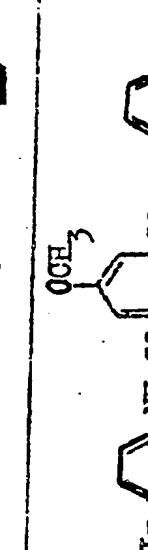
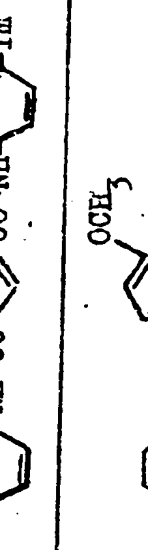
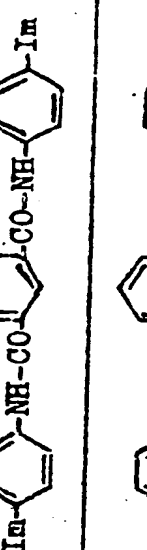
1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

114	2 4		Base ~370°C *
115	1		Base 380°C
116	1		Tetrahydrochlorid 300°C *
117	2 4		Base ~330°C *

ORIGINAL INSPECTED

, 809805 / 1087

Beispiel	hergestellt gemäß Beisp.	Produkt	Im = 	Smp. * unter Zersetzung
118	1			Base 300°C *
119	1			Dihydrochlorid 313 - 317°C
120	1			Base 330°C
121	1			Base 292 - 296°C
122	1			Base 330°C *
123	1			Base >300°C

1445186 Tabelle I (Fortsetzung)

124	1		Base 305-308°C *
125	2		Dihydrochlorid >330°C
126	2		Base ca. 340°C
127	2		Base ca. 320°C
128	2		Base 250°C
129	2		Dihydrochlorid 315°C *
130	2		Base 318°C

809805/1087

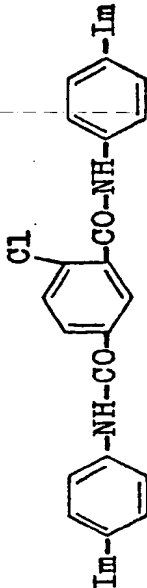
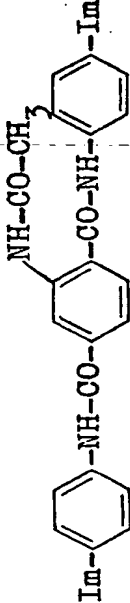
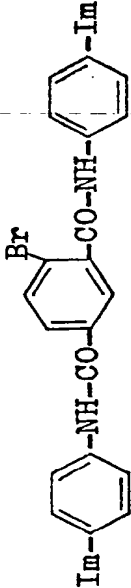
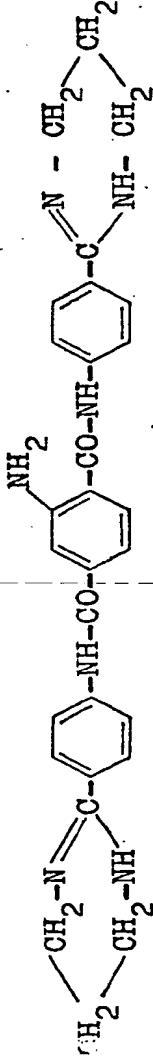
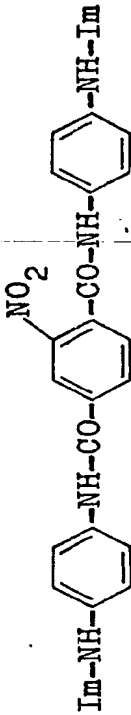
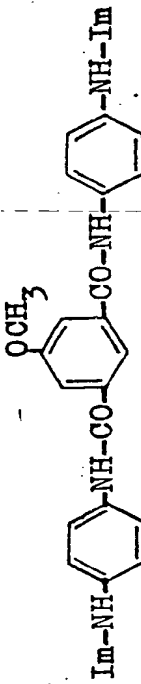
ORIGINAL INSPECTED

Tabelle I (Fortsetzung)

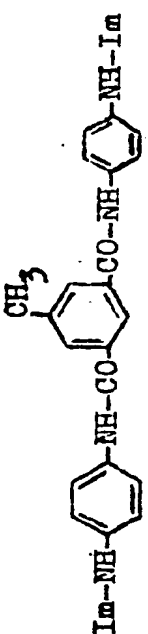




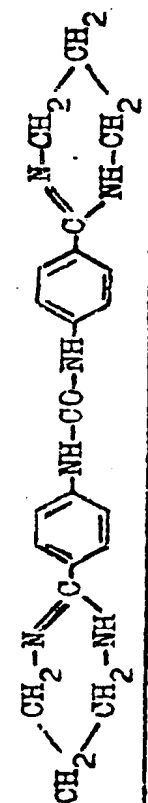
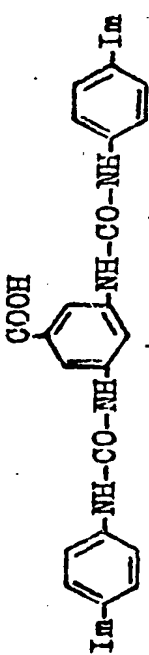
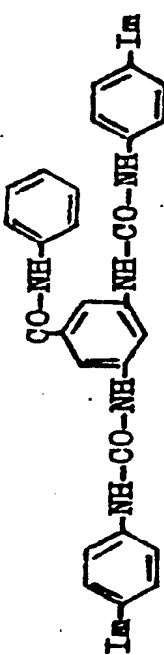
131	2		Dihydrochlorid 335°C
132	2		Base 330°C
133	2		Base 270°C
134	2		Base 271°C
135	2		Base 320°C

1445186

Tabelle I (Fortsetzung)

136	1		Dihydrochlorid 288°C
137	1		Dihydrochlorid 280°C *
138	1		Dihydrochlorid 260°C *
139	2		Dihydrochlorid >330°C *
140	1		Base ca. 360°C
141	1		Base 242-246°C

809805/1087

142	1		Base 256°C
143	1		Dihydrochlorid 350°C *
144	1		Dihydrochlorid 265°C *
145	1		Dihydrochlorid >320°C *
146	1		Dihydrochlorid >300°C *
147	3		Base 240°C *
148	4		Dihydrochlorid 265-270°C
149	4		Dihydrochlorid 284°C *

1445186

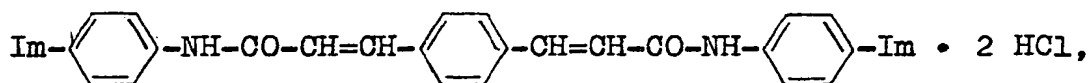
Tabelle I (Fortsetzung)

150	4		Dihydrochlorid 240-250°C
151	4		Dihydrochlorid 255°C
152	4		Dihydrochlorid 245°C *
153	4		Dihydrochlorid 250°C *
154	5		Base 190°C

809805/1087

Beispiel 155

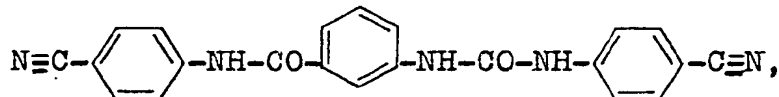
Eine Mischung von 10 Millimol p-Phenyl-diacrylsäure und 22 Millimol p-Aminophenyl-imidazolin-Dihydrochlorid werden in einem Gemisch aus 100 ml Dimethylformamid und 100 ml Pyridin mit 40 Millimol Cyclohexyl-carbodiimid versetzt und auf dem Wasserbad erwärmt, bis die Abscheidung des Reaktionsproduktes beendet ist, was etwa 8 Stunden dauert. Dann filtriert man das Reaktionsgemisch heiss, wäscht den auf dem Filter verbleibenden Feststoff mit heissem Dimethylformamid und trocknet. Man erhält in einer Ausbeute von 98% der Theorie das Dihydrochlorid der Formel



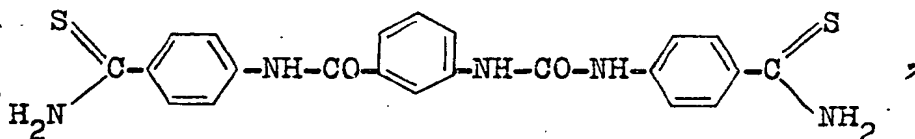
Schmelzpunkt $>300^\circ\text{C}$.

Beispiel 156

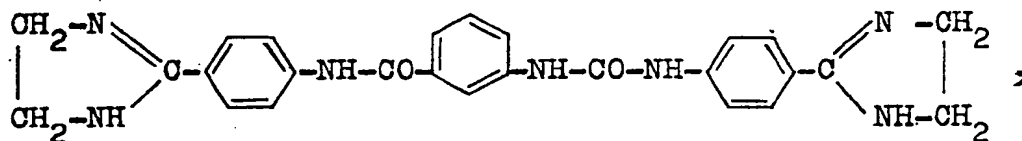
4 g eines Dinitrils der Formel



welches durch Umsetzen von m-Aminobenzoyl-p'-cyananilin mit p-Cyanphenylisocyanat erhalten wurde, werden in einem Gemisch aus 50 ml Dimethylformamid und 10 ml Piperidin suspendiert. In die Suspension wird während 30 Minuten ein mässiger Strom von Schwefelwasserstoff eingeleitet. Darauf giesst man das Reaktionsgemisch in Wasser, filtriert zur Abtrennung des ausgeschiedenen Produktes und wäscht dieses mit Wasser, verdünnter Essigsäure und nochmals mit Wasser. Man erhält 5 g eines Dithioamids der Formel



Schmelzpunkt 242°C. Dieses Zwischenprodukt wird mit 30 g Aethylendiamin vermischt und 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnt man mit dem gleichen Volumen Aethanol und filtriert zur Abtrennung des ausgeschiedenen Feststoffes. Zur Reinigung löst man diesen in verdünnter Essigsäure, behandelt in der Wärme mit Kohle, filtriert von der Kohle ab und lässt das klare Filtrat in überschüssige 25%ige Ammoniaklösung einfließen. Das ausgeschiedene Produkt wird durch Filtrieren abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Man erhält so 4,5 g einer Base der Formel




Schmelzpunkt 295°C (Zersetzung).

In gleicher Weise wie in den vorstehenden Beispielen erhält man aus den entsprechenden Ausgangsstoffen die in der nachfolgenden Tabelle Ia angegebenen Produkte.

Bei- spiel	herge- stellt gemäss Beisp.	Pro- duk- t	Smp. * unter Zersetzung
157	155		Dihydrochlorid >300°C
158	155		Dihydrochlorid >300°C
159	155		Dihydrochlorid >300°C
160	155		Dihydrochlorid >300°C
161	155		Dihydrochlorid >300°C
162	156		Base 330°C *
163	156		Dihydrochlorid 320-330°C *

1445186

Tabelle Ia (Fortsetzung)

164	156	 <chem>Nc1ccc(cc1)NC(=O)c2ccc(cc2)NC(=O)c3ccc(cc3)NC(=O)c4ccc(cc4)N</chem>	Dihydrochlorid 2950 *
-----	-----	---	--------------------------

809805/1087

Bei- spiel	herge- stellt gemäss Beisp.	Produkt	Smp. * unter Z:
165	1		Bese >400°C *
166	1		Dihydrochl 298°C *
167	2		Dihydrochl 365°C *
168	2		Dihydrochl 275°C *
169	4		Dihydrochl 255°C *
170	4		Dihydrochl 292°C *

809805/1087

Tabelle Ia (Forts.)

1445186

179	5		Dihydrochlorid 310°C *
180	2		Dihydrochlorid 308°C *
181	2		Dihydrochlorid 280°C *
182	2		Base 290-295°C
183	2		Base >300°C *
184	2		Base 287°C *
185	2		Base >360°C *

809805/1087

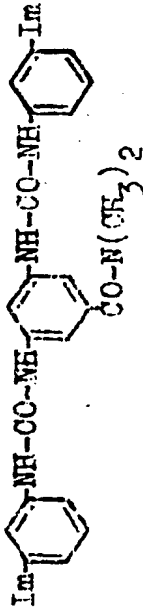
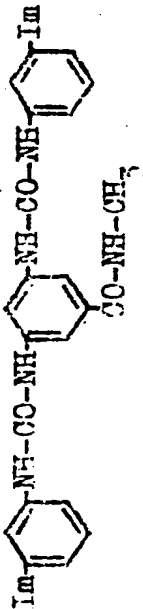


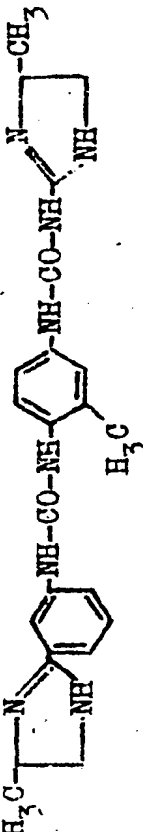
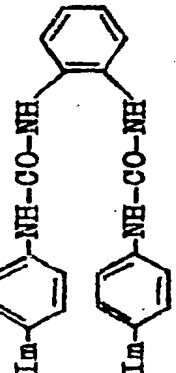
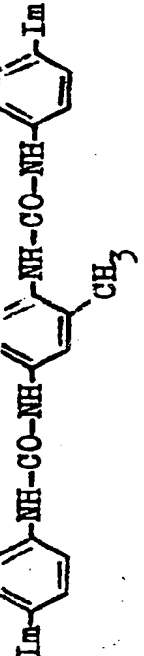
1445186

Tabelle Ia (Forts.)

186	2		Dihydrochlorid 341°C *
187	2		Dihydrochlorid 320°C *
188	2		Base >380°C
189	1		Dihydrochlorid 355°C *
190	3		Dihydrochlorid 330-335°C *
191	4		Dihydrochlorid 284°C *
192	2		

809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

193	4		Dihydrochlorid 265°C
194	4		Dihydrochlorid 265°C *
195	4		Dihydrochlorid 360°C *
196	4		Dihydrochlorid 325°C *
197	4		Dihydrochlorid 245°C
198	4		Dihydrochlorid 370°C
199	4		Dihydrochlorid 265°C

809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

1445186

Tabelle Ia (Forts.)

200	4		Dihydrochlorid 280°C
201	1		Dihydrochlorid 350°C
202	4		Dihydrochlorid 285°C
203	4		Dihydrochlorid 280°C *
204	4		Dihydrochlorid 335°C *
205	4		Dihydrochlorid 310°C *
206	4		Dihydrochlorid 295°C *

809805/1087

207	4		Dihydrochlorid 280°C *
208	2		Dihydrochlorid 350°C *
209	4		Dihydrochlorid 300°C
210	4		Dihydrochlorid 330°C *
211	2		Dihydrochlorid 320°C *
212	4		Dihydrochlorid 255°C *
213	4		Dihydrochlorid 300°C *

809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

1445186

Tabelle Ia (Fortg.)

214	4		Dihydrochlorid 354°C *
215	4		Dihydrochlorid 328°C *
216	4		Base 330°C *
217	3		Dihydrochlorid 293-295°C
218	3		Dihydrochlorid 308-310°C
219	3		Dioxalat 186-188°C/267-270°C *
220	3		Dihydrochlorid 275-280°C *
221	4		Dihydrochlorid 300°C

809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

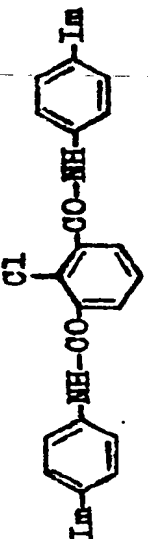
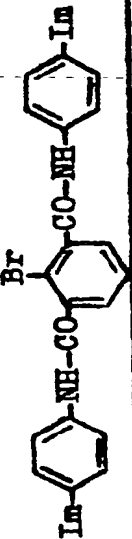
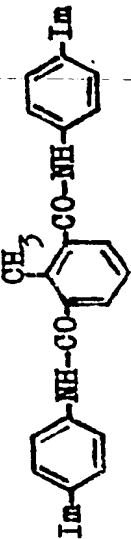
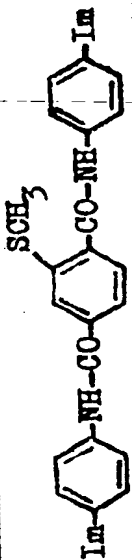
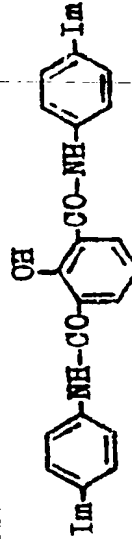
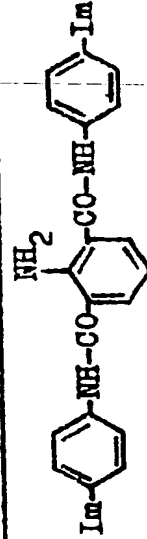
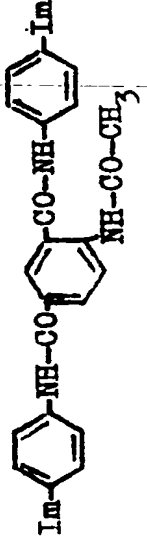

222	5		Dihydrochlorid > 300°C *
223	4		Dihydrochlorid > 300°C *
224	4		Base 280°C
225	1		Dihydrochlorid 306°C *
226	158		Dihydrochlorid 220°C *
227	1		Base 290°C
228	1		Base 300°C *
229	1		Base 325°C *

809806/1087

ORIGINAL INSPECTED

1445186

Table Ia (Ports.)

230	1		Dihydrochlorid 310°C *
231	1		Base 315°C *
232	1		Base 285°C
233	1		Base 330°C *
234	1		Base >350°C *
235	1		Base 360°C
236	1		Base >360°C *
237	1		Dihydrochlorid 290°C

809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

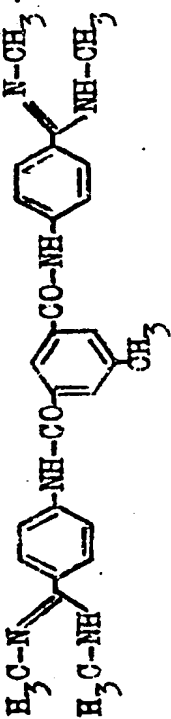
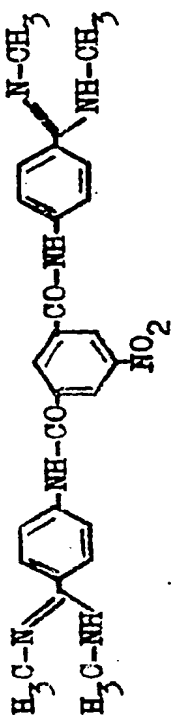
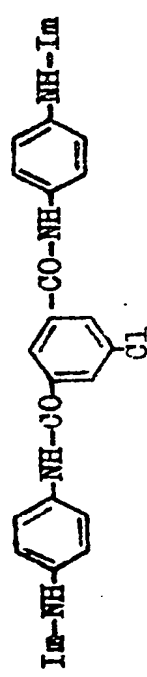
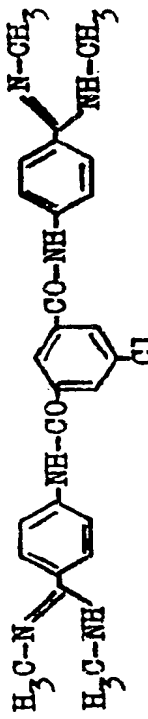
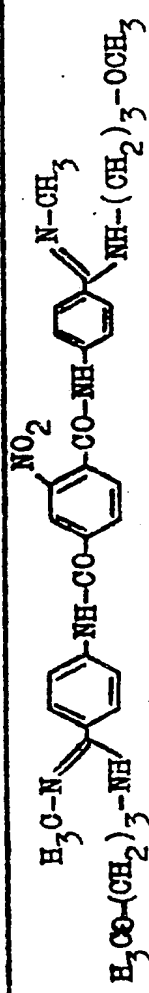
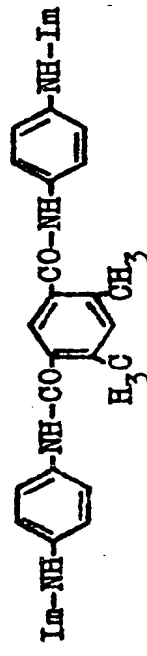
238	2		Dihydrochlorid 330°C
239	2		Dihydrochlorid 348°C
240	1		Dihydrochlorid 304°C
241	2		Dihydrochlorid 348°C
242	2		Dihydrochlorid 250°C
243	1		Dihydrochlorid 317°C

Table 1a (Forts.)

1445186

244	2		2,5-Hydrochlorid 347°C
245	1		Dihydrochlorid 370°C
246	2		Dihydrochlorid 310°C
247	2		Dihydrochlorid 280°C
248	2		Dihydrochlorid 286°C
249	5		Dihydrochlorid 295°C

809805/1087

ORIGINAL UNRECORDED

1445186

Table Ia (Ports.)

250	5		Dihydrochlorid 286°C
251	1		Base > 360°C
252	2		Dihydrochlorid 307°C
253	2		Dihydrochlorid 354°C
254	2		Dihydrochlorid 302°C
255	2		Dihydrochlorid 313°C

809805/1087

ORIGINAL DOCUMENT

1445186

Table 1a (Parts.)

256	5		Dihydrochlorid 270°C *
257	5		Dihydrochlorid 280°C *
258	2		Dihydrochlorid 340°C
259	5		Dihydrochlorid 320°C *
260	5		Dihydrochlorid 320°C *
261	5		Dihydrochlorid 265°C *

809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

Table Ia (Ports.)

262	5		Dihydrochlorid 230°C *
263	5		Dihydrochlorid 280°C *
264	5		Dihydrochlorid 260°C *
265	5		Dihydrochlorid 300°C *
266	2		Dihydrochlorid ab 330°C *
267	2		Dihydrochlorid 345°C *
268	5		Dihydrochlorid 330°C

009605/1087

1445186

Tabelle Ia (Parts.)

269	5		Dihydrochlorid 300 °C *
270	2		Dihydrochlorid 340 °C *
271	2		Dihydrochlorid ab 330 °C *
272	5		Dihydrochlorid > 340 °C *

809805/1087

ORIGINAL INSPECTED

In der folgenden Tabelle II sind Angaben über die tuberkulostatisch bzw. cancerostatische Wirkung erfindungsgemäss erhältlicher Produkte zusammengestellt.

Die tuberkulostatische Wirkung wurde in vitro bestimmt durch Messung der niedrigsten molaren Konzentration (Molekulargewicht in mg/ml) des Wirkstoffes, welche eben noch das Wachstum von Mycobacterium tuberculosis zu hemmen vermag. Die in der zweiten Kolonne angegebenen Werte entsprechen dem negativen Logarithmus dieser geringsten molaren Hemmungskonzentration.

Die cancerostatische Wirkung wurde an Mäusen bestimmt, in welchen künstlich verschiedene Krebsarten hervorgerufen worden waren.

Bei leukämisch gemachten Mäusen (Leukämie 1210*) wurde die Ueberlebenszeit der mit einem erfindungsgemäss erhaltenen Produkt behandelten Tiere gegenüber unbehandelten Kontrolltieren bestimmt, wobei die durchschnittliche Ueberlebenszeit der Kontrollen zu 100 % gesetzt wurde. Zum Beispiel bedeutet eine mit der angegebenen Dosis erreichte Ueberlebenszeit von 200 %, dass die behandelten Leukämie-Tiere doppelt so lang überlebten wie die unbehandelten.

An soliden Tumoren, deren Typus in der dritten Kolonne von rechts angegeben ist, wurden Adenocarcinom 755* (= Ca), Ehrlich Ascites* (= EA) und Sarcom 180* (= Sa) untersucht. Hier wurde das Gewicht der Tumoren von mit erfindungsgemäss erhaltenen Produkten behandelt n Tieren mit dem Tumorgewicht von unbehandelten Tieren verglichen, wobei letzteres zu 100 % gesetzt wurde. Eine in der Kolonne rechts angegebene Gewichtsreduktion auf z.B. 27 % bedeutet also, dass das Gewicht der Tumoren behandelter Mäuse lediglich 27 % desjenigen bei den Kontrollen ausmachte.

* Die Angaben beziehen sich auf das beim CCNSC b nützte Klassierungssystem

BAD ORIGINAL

Tabelle II

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung			Solide Krebsarten		
		Leukämie		Typus	Dosis i.p.		Gewichtsre- duktion %
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Dosis i.p. mg/kg/Tag	
1 (2 HCl)	5,5	25	330				
1 (Base)		30	200				
2 (2 HCl)	5,5	25	330				
2 (Base)		30	200				
4	4,3	165	196				
5	6,1						
7	4,3	15	142				
8		15	219				
13				Ca Sa	2,7 6	27 39	
14	5,0			.			
16	5,5	22	125	Ca	45	40	
18		15	270				
19		30	320				
20	5,6	5,5	250				
21	5,8	10	350				
22	6,6	20	400				

809805/1087

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung				
		Leukämie		Solide Krebsarten		
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtsre- duktion %
23				Ca	30	68
24			140			
25	6,8	250	180			
26	6,8					
27	6,0					
28	6,2					
29	5,2					
30	6,0					
32	5,5	30	380			
33		30	367	Ca	120	37
34	5,7	315	250			
35	6,1	250	170			
36	5,4					
37	6,8					
40	5,2					
41	5,1					

EAD ORIGINAL

809805 / 1087

Forts. Tabelle II

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung				
		Leukämie		Typus	Solide Krebsart n	
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %			Dosis i.p. mg/kg/Tag
42	6,3	60	175			
44	6,0	110	175			
46	5,7					
48		120	140			
50	5,2					
51	6,6			8a	150	48
52	5,8					
53	5,0					
54	6,8	5	300			
55	5,7	30	180			
56	6,0					
57	6.0					
59	6.0	15	200			
60	7,0	1	200			
61	7.0	3	155			
62	7,0	8	175			

809805/1087

Produkt gemäss Beispiel	Tub rkulo- statisch Wirkung	Cancerostatische Wirkung				
		Leukämie		Solide Krebsarten		
		Dosis i. p. mg/kg/Tag	Ueberlebens- zeit %	Typus	Dosis i. p. mg/kg/Tag	Gewichtsre- duktion %
63	7,3					
64	7,0					
65	4,8					
67	6,8	21	140			
69	7,4					
72	7,0					
75	5,8					
77	5,8					
78	5,0					
79	5,6					
81				Ca	120	59
92	4,8					
83	6,1					
84		15	160			
89	6,4					
90	6,3					

809805/1087

Forts. Tabelle II

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung				
		Leukämie		Solide Krebsarten		
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Ueberlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtsre- duktion %
92	6,5					
94				8a	125	62
95		330	360			
97	5,8	74	280			
99		25	160			
101	5,8					
102	5,2					
103	6,0					
104	5,8					
106	4,8					
109	6,6	60	140			
110	6,0					
111	5,0					
113	5,0			8a Ca	75 70	45 24
114	4,8	300	390			

BAD ORIGINAL

809805/1087

1445186

Produkt- gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung				
		Leukämie		Solide Krebsarten		
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtsver- lust %
116	5,7			MA	0,6	65
120		30	212			
121		60	275			
122	5,2	60	266			
123	5,1					
124		30	193			
125	7,2	30	181			
126	6,8					
127	6,0					
128	7,1					
129	6,7					
130	6,9					
131	7,2					
132	6,9					
133	6,1					
134	5,1					

ORIGINAL INSPECTED

809805 1087

Porta. Tabelle II

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung				
		Leukämie		Solide Krebsarten		
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtsre- duktion %
135	5,5					
136	6,0					
137	7,3	15	271			
138	5,3					
139	6,4	3,7	306			
140	7,0	7,5	148			
141	6,0					
142	6,2					
143	5,3	30	177			
145	5,4					
146		240	250			
148	5,0	60	216			
151	5,6					
156	6,0	240	233			
158	7,2	5,7	248			
159	6,9	60	233			

809805/1087

1445136

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Antituberkulose Wirkung				Antituberkulose Wirkung		Antituberkulose Wirkung	
		Dosis i. p. / mg/kg/Tag	Dosis i. p. / mg/kg/Tag	Dosis i. p. / mg/kg/Tag	Dosis i. p. / mg/kg/Tag	mg/kg/Tag	mg/kg/Tag	mg/kg/Tag	mg/kg/Tag
160	6,0	120	179						
161	5,9	3,7	133						
163	5,6	60	219						
164	5,9	15	205						
165	5,6	31	195						
166	6,7	15	269						
167	6,5	7,5	319						
168	5,6	60	234						
169	6,2	480	192						
170	4,7	60	239						
171	6,9	15	277						
172	6,9	7,5	219						
173	5,6	9	205						
174	6,0	60	157						
175	5,9	31	286						
176	6,5	8	286						
177	5,6	18	202						

809805/1087

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung				
		Leukämie		Solide Krebsarten		
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtare- duktion %
178	5,6	60	189			
179		120	205			
180	7,0	6	269			
181	6,6	7,5	171			
182		60	196			
183		150	241			
184		180	256			
185		45	291			
186	7,0	7,5	204			
187	7,0	3,2	238			
188	7,4					
189	6,4					
192		136	480			
193	6,5					
194	6,1					
197	6,5					
198	4,7					

BAD ORIGINAL

Produkt genäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerstatistische Wirkung				
		Leukämie		Solide Krebsarten		
		Dosis i. i. p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %	Typus	Dosis i. p. mg/kg/Tag	Gewichtsre- duktion %
199	5,0	250	151			
200	5,2					
201	5,9					
202	5,7					
203	5,4					
204	5,2					
205	4,9					
206	5,1					
207	5,3					
208	6,2					
209	5,1					
210	6,2					
211	5,1					
221	6,4	30	132			
223	6,9	4,5	143			
224	5,2					
225				3a	125	44

1445186

-70-

Produkt gemäss Beispiel	Cancerstatische Wirkung	Leukämie			Solide Krebsarten		
		Dosis i.p. mg/kg/Tag	Überlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p. mg/kg/Tag	Gewichtsre- duktion %	
226	4,9	15	150				
230	5,3						
233	6,7						
235	6,1						
236	6,2						
238	5,0						
239	6,3						
240	6,2						
241	6,2						
242	6,8						
243	5,8						
244	5,4						
245	5,0						
246	6,9						
247	6,4						
248	7,3						
249	6,6						

BAD ORIGINAL

809805/1087

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Genotoxische Wirkung			
		Injektions- Dosis i.p. mg/kg/mg		Solid Krebstherapie Dosis i.p. mg/kg/mg	
		Überlebens- zeit %		Genotoxi- kation %	
250	6,8				
252	5,2				
253	6,5				
254	7,0				
255	6,3				
256	6,3				
257	6,5				
258	7,2				
259	6,3				
260	6,0				
261	6,4				
262	5,7				
263	6,7				
264	5,4				
265	6,1	5	148		
266	7,0	15	142		

BAU 1445186

Forts. Tabelle II

Produkt gemäss Beispiel	Tuberkulo- statische Wirkung	Cancerostatische Wirkung				
		Leukämie		Solide Krebsarten		
		Dosis i.p., mg/kg/Tag	Ueberlebens- zeit %	Typus	Dosis i.p., mg/kg/Tag	Gewichtsr - duktion %
267	7,9					
268	6,3					
269	6,6					
270	7,4					
271	7,9	8	155			
272	6,5					

-72-

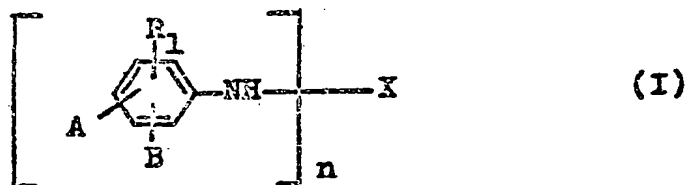
1445186

1. Juli 1963
RFB-FE/Go

803805/1087

P a t e n t a n s p r u c h e

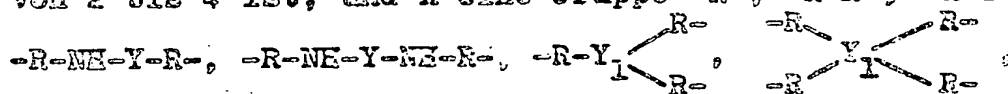
1. M hrtbasische Verbindungen gemäss Formel I:



sowie Salze davon, wobei R_1 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Hydroxy-, Nitro-, Amino oder Acetamino-Gruppe oder eine 1 bis 3 C-Atome enthaltende Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylmercaptogruppe bedeutet; A eine direkt oder über ein Zwischenglied -NH- , $\text{-CH}_2\text{-}$ oder -NH-CO- (wobei A am Stickstoff liegt) mit dem Kern verknüpfte Gruppe



darstellt, in welcher R_2 und R_3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Pyridyl- oder Pyrimidylgruppen, gerade oder verzweigte Alkyl-, Alkenyl-, Cycloalkyl- oder Hydroxyalkylgruppen mit höchstens 7 C-Atomen oder gerade oder verzweigte Phenylalkylgruppen mit höchstens 10 C-Atomen bedeuten, wobei in den Alkyl-, Alkenyl- oder Phenylalkylgruppen eine Methylengruppe ausser derjenigen in α -Stellung zum Stickstoff ersetzt sein kann durch -O- , -S- , -NE- oder $\text{-N(niedriges Alkyl)-}$; oder in welcher R_2 und R_3 gemeinsam eine Aethylen- oder Propylengruppe darstellen, worin einzelne Wasserstoffatome durch Alkylgruppen mit zusammen höchstens 6 C-Atomen ersetzt sein können, welche auch gemeinsam einen Ring bilden können; und in welcher R_4 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit höchstens 6 C-Atomen bedeutet; B eine der Bedeutungen von A oder von R_1 hat; n eine ganze Zahl von 2 bis 4 ist; und X eine Gruppe -R- , -R-R- , -R-Y-R- ,



809805/1087

$(-R-)_{\text{m}}-Y_1-Z-Y_1-(-R-)_{\text{m}}$ oder $(R-NH-)_{\text{m}}-Y_1-Z-Y_1-(-NH-R-)_{\text{m}}$ dar-
 stellt, in welcher R eine Gruppe $-CO-$ oder $-CS-$ ist; Y eine
 der Bedeutungen von Y_1 , Y_2 , Y_3 sowie der Kombinationen $-Y_1-Y_3-$,
 $-Y_1-Y_3-Y_1-$ und $-Y_3-Y_1-Y_3-$ hat, wobei Y_1 eine ein- oder zwei-
 kernige aromatische Gruppe, die gegebenenfalls durch R_5 und R_6
 substituiert ist; Y_2 einen 5-gliedrigen heterocyclischen Ring
 mit einem O-, S- oder N-Atom als Heteroatom oder einen 6-glie-
 drigen, gegebenenfalls mit Benzol kondensierten heterocycli-
 schen Ring mit 1 oder 2 N-Atomen als Heteroatomen, zum Bei-
 spiel Puran, Thiophen, Pyrrol, Pyridin, Diazine, Chinolin,
 Chinoxalin, Phthalazin und dergleichen; und Y_3 eine Gruppe
 $-C\equiv C-$ oder $-CH=CH-$ bedeuten; Z eine Gruppe $-N=N-$, $-NH-R-NH-$,
 $-NH-R-Y-R-NH-$, $-NH-R-NH-Y-NH-R-NH-$, $-NH-R-(CH_2)_p-R-NH-$ oder
 $-NH-R-NH-(CH_2)_p-NH-R-NH-$ ist, wobei p eine ganze Zahl von
 1 bis 8 bedeutet; m 1 oder 2 ist; und in welcher R_5 und R_6
 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff- oder Halogen-
 atome, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Nitro-,
 Carboxyl-, Acetyl- oder Carbonsäureamidgruppen, oder schliess-
 lich Alkyl-, Alkoxy-, Acyloxy-, Alkylmercapto-, Alkylamino-,
 Acylamino- oder Carbonsäureestergruppen mit höchstens 3 un-
 tereinander direkt verknüpften C-Atomen bedeuten; mit Aus-
 nahme von Verbindungen, in welchen gleichzeitig X $-CO-$ be-
 deutet und alle drei Reste R_2 , R_3 und R_4 Wasserstoffatome
 sind.

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen entsprechend Pa-
 tentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man entweder ent-
 sprechende Ausgangsstoffe in an sich bekannter Weise unter Bil-
 dung der in den genannten Produkten enthaltenen Amid-, Thioamid-,
 Harnstoff- oder Thioharnstoffgruppen reagieren lässt, oder

BAD ORIGINAL

809805/1087

dass man Verbindungen gemäss Formel I, welche an Stelle der Reste A und B in A beziehungsweise B überführbare Gruppen aufweisen, in an sich bekannter Weise behandelt zur Umwandlung der genannten Gruppen in die Reste A und B, wobei das Produkt als Base oder in Form eines Salzes mit einer geeigneten anorganischen oder organischen Säure gewonnen wird.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Amin der Formel II:

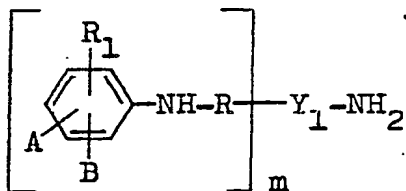


mit einer mehrbasischen Säure der Formel III:

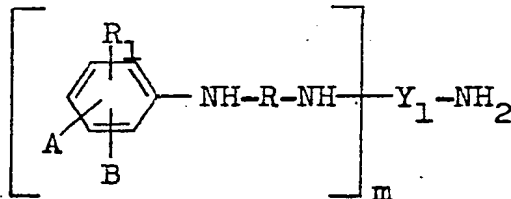


beziehungsweise mit einem reaktionsfähigen Derivat einer solchen, zum Beispiel mit einem Säurehalogenid, einem gemischten Säureanhydrid, wie dem Anhydrid der Ameisensäure, oder mit einem Ester der Säure, insbesondere einem aktivierten Ester, wie Cyanmethylester, umgesetzt.

6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein oder zwei Amine der Formeln IV oder V:



(IV)



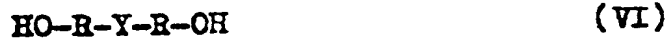
(V)

mit einer Dicarbonsäure oder Thiodicarbonsäure der For-

BAD ORIGINAL

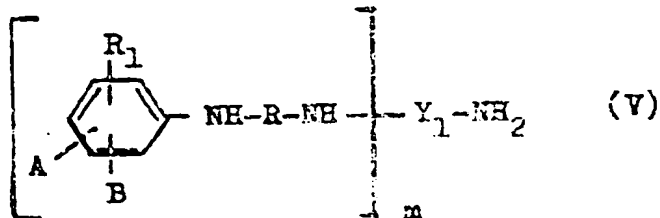
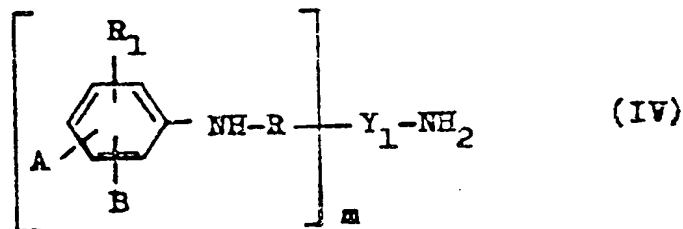
809805/1087

Formeln VI oder VII:



beziehungsweise mit einem reaktionsfähigen Derivat einer solchen Säure, zum Beispiel einem Säurehalogenid, einem gemischten Säureanhydrid oder einem vorzugsweise aktivierten Ester, umgesetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 2. dadurch gekennzeichnet, dass man ein oder zwei Amine einer der Formeln II, IV oder V:

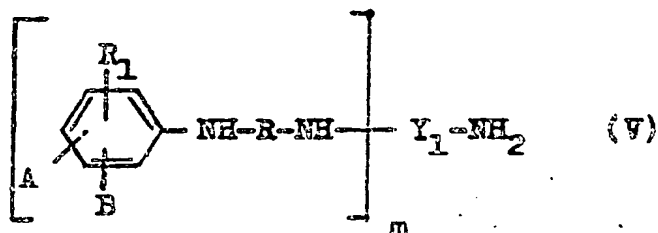
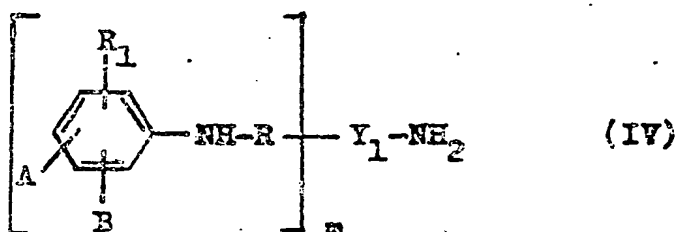
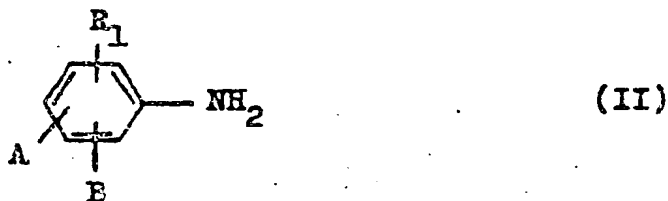


mit Kohlensäure beziehungsweise einem reaktionsfähigen Kohlensäurederivat, wie Thioogen, mit einer entsprechenden Thioverbindung, insbesondere Thiophosgen, oder mit Schwefelkohlenstoff umgesetzt.

ORIGINAL

809805/1087

6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung einer der Formeln II, IV oder V:



mit einer Verbindung einer der genannten Formeln II, IV oder V, worin aber die Aminogruppe ($-\text{NH}_2$) durch eine Isocyanatgruppe ($-\text{N}=\text{C}=\text{O}$) oder durch eine Isothiocyanatgruppe ($-\text{N}=\text{C}=\text{S}$) ersetzt ist, umgesetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diisocyanat oder ein Diisothiocyanat der Formel VIIIA:

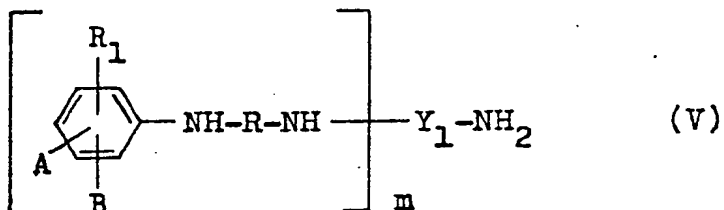
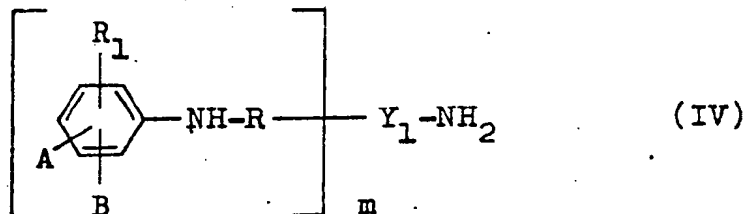
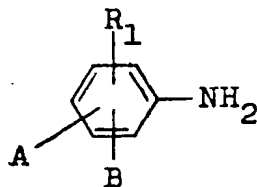


mit einem oder zwei Aminen der Formeln II, IV oder V:

BAD ORIGINAL

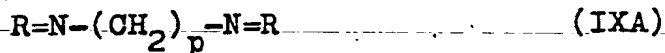
809805/1087

1445186
(II)

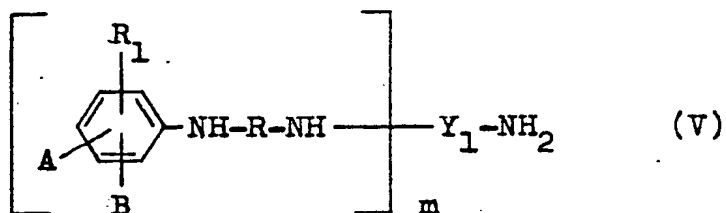
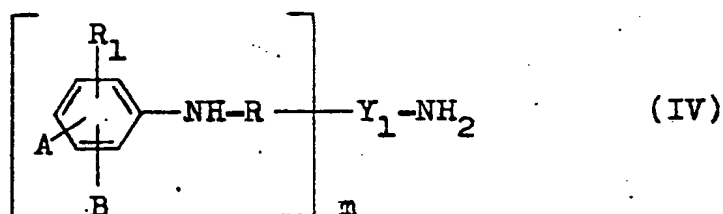


umsetzt.

8. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diisocyanat oder ein Diisothiocyanat der Formel IXA:



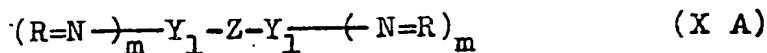
mit einem oder zwei Aminen der Formeln IV oder V:



umsetzt.

809805/1087

9. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Di- oder Tetraisocyanat beziehungsweise -isothiocyanat der Formel XA:



mit einem oder mehreren Aminen der Formel II:

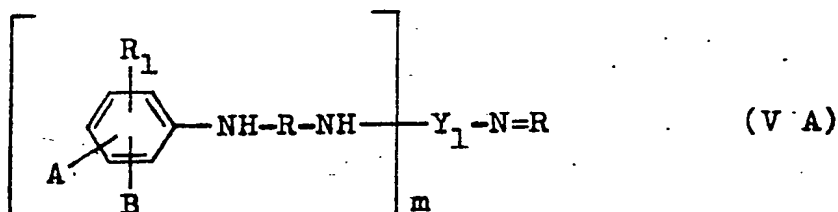
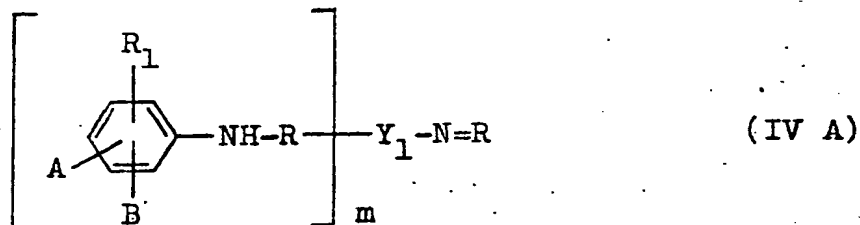


umsetzt.

10. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diamin der Formel VIIIB:



mit einem oder zwei Isocyanaten beziehungsweise Isothiocyanaten einer der Formeln IIA, IVA oder V A:



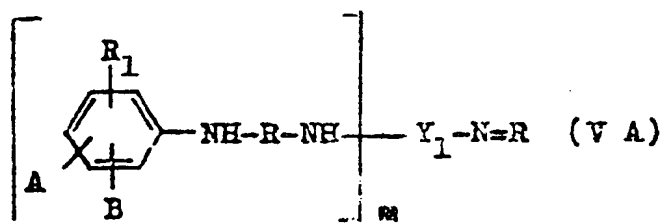
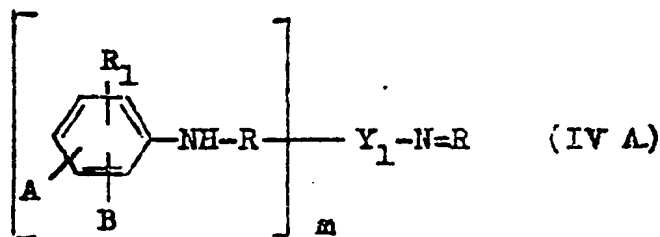
umsetzt.

809805/1087

11. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diamin der Formel IX B:

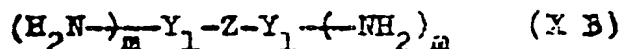


mit einem oder zwei Isocyanaten beziehungsweise Isothiocyanaten einer der Formeln IV A oder V A:



umsetzt.

12. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Diamin oder Tetraamin der Formel X B:



mit einem oder mehreren Isocyanaten beziehungsweise Isothiocyanaten der Formel II A:



umsetzt.

BAD ORIGINAL